



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4079

21 MAY 2015

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016107-14-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EMTRIVA / EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EMTRICITABINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.255.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RP.  



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 4079**

Que a fojas 285 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada EMTRIVA / EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EMTRICITABINA 200 mg, aprobada por Certificado N° 51.255 y Disposición N° 450/04, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 189 a 213, 221 a 245 y 253 a 277, para los prospectos y de fojas 214 a 220, 246 a 252 y 278 a 284, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 450/04 los prospectos autorizados por las fojas 189 a 213 y la información para el paciente autorizada por las fojas 214 a 220, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 4079**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.255 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016107-14-0

DISPOSICIÓN N° **4079**

Jfs

*AS  
hp.  
/*

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4079** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.255 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EMTRIVA / EMTRICITABINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EMTRICITABINA 200 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 450/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015834-03-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6939/13.	Prospectos de fs. 189 a 213, 221 a 245 y 253 a 277, corresponde desglosar de fs. 189 a 213. Información para el paciente de fs. 214 a 220, 246 a 252 y 278 a 284, corresponde desglosar de fs. 214 a 220.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.255  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días <sup>21 MAY 2015</sup>....., del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-016107-14-0

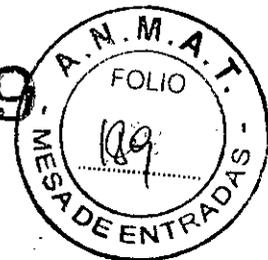
DISPOSICIÓN Nº **4079**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

21 MAY 2015

4079



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

EMTRIVA®

EMTRICITABINA 200 mg

Venta bajo receta archivada

Cápsulas

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de EMTRIVA® contiene:

Emtricitabina 200 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Povidona, estearato de magnesio, Dióxido de titanio, Gelatina, FD&C azul N° 2 (carmín índigo) c.s.

1 ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral con actividad contra la retrotranscriptasa del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1).

Código ATC: J05AF09

2 INDICACIONES

EMTRIVA® está indicado, en asociación con otros antirretrovirales, para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos que pesen más de 33 kg.

Información adicional importante con respecto al uso de EMTRIVA® para el tratamiento de la infección por el VIH-1:

- EMTRIVA® no se debe administrar concomitantemente con una asociación en dosis fijas de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato y efavirenz; una asociación en dosis fijas de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato; una asociación en dosis fijas de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato; una asociación en dosis fijas de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato; ni con productos que contengan lamivudina [véase Precauciones y advertencias (7.1.3)].
- En los pacientes que hayan recibido tratamiento antirretroviral previo, el uso de EMTRIVA® debe basarse en los análisis de laboratorio y en los tratamientos anteriores [véase Farmacología clínica (3.2.3)].

3 CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 DESCRIPCIÓN

GADOR S.A.  
GUSTAVO T. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

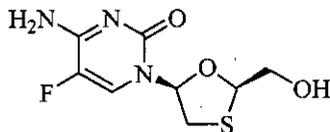
4079



EMTRIVA<sup>®</sup> es el nombre comercial de la emtricitabina, un análogo nucleosídico sintético con actividad contra la retrotranscriptasa del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1).

El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un análogo tio de la citidina, el cual difiere de otros análogos de la citidina porque tiene un flúor en la posición 5.

Su fórmula molecular es C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, y su peso molecular, 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:



La emtricitabina es un polvo de color blanco a blanquecino, con una solubilidad de aproximadamente 112 mg/ml en agua, a 25 °C. El coeficiente de partición (log p) de la emtricitabina es -0,43, y el pKa, 2,65.

EMTRIVA<sup>®</sup> se comercializa en cápsulas.

Las cápsulas de EMTRIVA<sup>®</sup> se administran por vía oral. Cada cápsula contiene 200 mg de emtricitabina, y los componentes inactivos son: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, dióxido de titanio, gelatina y colorante azul FD&C n.º 2.

## 3.2 ACCIÓN FARMACOLÓGICA – FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 3.2.1 Mecanismo de acción

La emtricitabina es un fármaco antiviral [véase *Farmacología clínica* (3.2.3)].

### 3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Adultos

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en sujetos sanos y en sujetos infectados por el VIH-1. Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en estas poblaciones son similares.

La figura 1 muestra el perfil de concentración plasmática media de emtricitabina en estado de equilibrio en función del tiempo, en 20 sujetos infectados por el VIH-1 que recibieron cápsulas de EMTRIVA<sup>®</sup>.

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

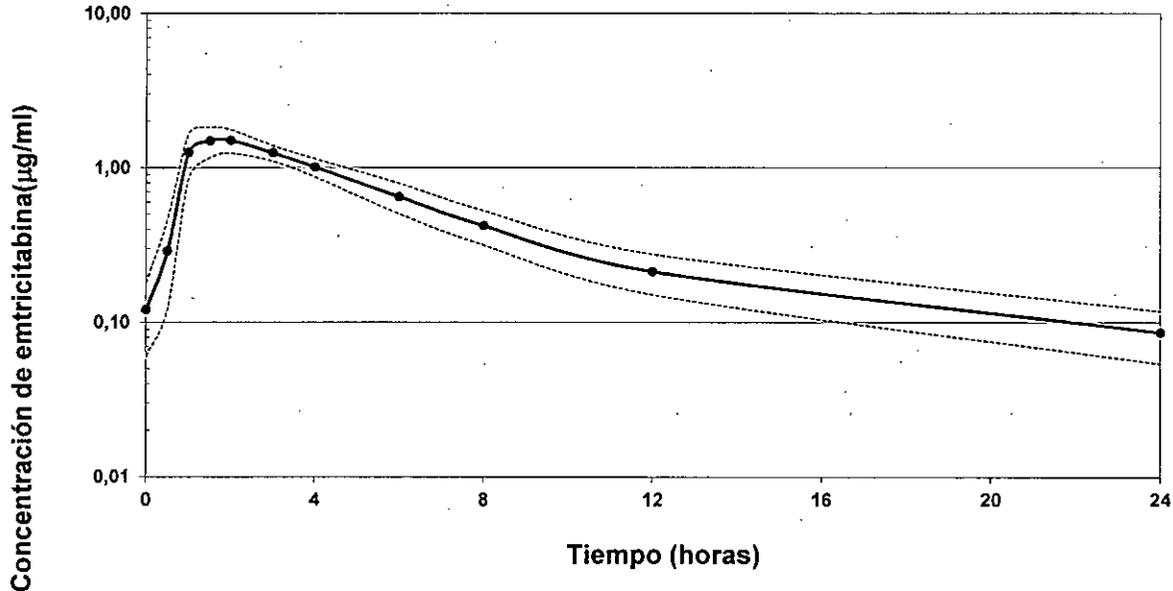
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º 8957

4079



Figura 1. Concentraciones plasmáticas medias ( $\pm$  IC del 95%) de emtricitabina en estado de equilibrio en adultos infectados por el VIH-1 (N = 20)

Figura 1. Concentraciones medias de emtricitabina en el plasma, en estado de equilibrio, en adultos infectados por el VIH-1 (n = 20)



### Absorción

La emtricitabina se absorbe de manera rápida y extensa después de la administración por vía oral, y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas después de una a dos horas de la administración de la dosis. Luego de la administración por vía oral de varias dosis de cápsulas de EMTRIVA<sup>®</sup> a 20 sujetos infectados por el VIH-1, la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) (media  $\pm$  DE) de emtricitabina en estado de equilibrio fue de  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/ml}$ , y el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo durante un intervalo de administración de 24 horas (AUC) fue de  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . La concentración plasmática mínima media en estado de equilibrio después de 24 horas de administrada la dosis fue de  $0,09$   $\mu\text{g/ml}$ . La biodisponibilidad absoluta media de las cápsulas de EMTRIVA<sup>®</sup> fue del 93%.

Las propiedades farmacocinéticas de varias dosis de emtricitabina son proporcionales a la dosis en un espectro de dosis de 25 a 200 mg.

### Distribución

La unión *in vitro* de la emtricitabina a las proteínas plasmáticas humanas fue inferior al 4% y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,02 a 200  $\mu\text{g/ml}$ . en la concentración plasmática máxima, el cociente medio de la concentración del fármaco entre el plasma y la sangre fue de  $\sim 1,0$ , y el cociente medio de la concentración del fármaco entre el semen y el plasma fue de  $\sim 4,0$ .

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 8857

### Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que la emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas del CYP450 humano. Después de la administración de <sup>14</sup>C-emtricitabina, se logró una recuperación completa de la dosis en la orina (~86%) y en las heces (~14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina como tres metabolitos posibles. La biotransformación de la emtricitabina consiste en la oxidación de la fracción de tior para formar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (~9% de la dosis) y la conjugación con ácido glucurónico para formar 2'-O-glucurónido (~4% de la dosis). No se identificaron otros metabolitos.

### Eliminación

La semivida de la emtricitabina en el plasma es de aproximadamente 10 horas. La depuración renal de la emtricitabina es superior a la depuración calculada de creatinina, lo que sugiere filtración glomerular y secreción tubular activa. Puede haber competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por la vía renal.

### *Efectos de los alimentos en la absorción oral*

Las cápsulas de EMTRIVA<sup>®</sup> pueden tomarse con o sin alimentos. La exposición sistémica de la emtricitabina (AUC) no resultó afectada, mientras que la C<sub>máx</sub> disminuyó un 29% cuando se administraron cápsulas de EMTRIVA<sup>®</sup> con alimentos (una comida con alto contenido graso, de aproximadamente 1000 kcal).

### *Poblaciones especiales*

#### Raza y sexo

Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina fueron similares en los sujetos adultos de ambos sexos, y no se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

#### Pacientes pediátricos

Se determinaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en estado de equilibrio en 77 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1, y en cuatro grupos etarios se establecieron las características del perfil farmacocinético (tabla 1). La exposición a la emtricitabina lograda en los sujetos pediátricos que recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg, hasta un máximo de 240 mg de solución oral o una cápsula de 200 mg, es similar a las exposiciones logradas en los sujetos adultos que recibieron una dosis única diaria de 200 mg.

Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en 20 recién nacidos de madres infectadas por el VIH-1. Cada madre recibió tratamiento antirretroviral combinado antes del parto y durante el mismo. Los recién nacidos recibieron un tratamiento profiláctico con zidovudina de hasta seis semanas después del nacimiento. Se administraron a los recién nacidos dos ciclos breves de emtricitabina en solución oral (cada uno recibió 3 mg/kg una vez al día, durante cuatro días) durante los tres primeros meses de vida. El AUC observada en los recién nacidos que recibieron una dosis diaria de 3 mg/kg de emtricitabina fue similar al AUC observada en los sujetos pediátricos de 3 meses a 17 años que recibieron una dosis diaria de emtricitabina de 6 mg/kg en solución oral, hasta 240 mg, o en una cápsula de 200 mg (tabla 1).

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. ROSA JUNIOR  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9857

4079



Tabla 1. Media  $\pm$  DE de los parámetros farmacocinéticos, por grupos etarios, de sujetos pediátricos y recién nacidos que recibieron EMTRIVA® en cápsulas o solución oral.

Edad	Recién nacidos expuestos al VIH-1	Sujetos pediátricos infectados por el VIH-1			
	0 a 3 meses (N = 20) <sup>a</sup>	3 a 24 meses (N = 14)	25 meses a 6 años (N = 19)	7 a 12 años (N = 17)	13 a 17 años (N = 27)
Formulación					
Cápsula (n)	0	0	0	10	26
Solución oral (n)	20	14	19	7	1
Dosis (mg/kg) <sup>b</sup>	3,1 (2,9 – 3,4)	6,1 (5,5 – 6,8)	6,1 (5,6 – 6,7)	5,6 (3,1 – 6,6)	4,4 (1,8 – 7,0)
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	1,6 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,9
AUC (µg·h/ml)	11,0 $\pm$ 4,2	8,7 $\pm$ 3,2	9,0 $\pm$ 3,0	12,6 $\pm$ 3,5	12,6 $\pm$ 5,4
T <sub>1/2</sub> (h)	12,1 $\pm$ 3,1	8,9 $\pm$ 3,2	11,3 $\pm$ 6,4	8,2 $\pm$ 3,2	8,9 $\pm$ 3,3

a. Se realizaron dos evaluaciones farmacocinéticas en 20 recién nacidos durante los tres primeros meses de vida. La mediana (intervalo) de edad del lactante en el día de la evaluación farmacocinética fue de 26 (5 - 81) días.

b. Media (intervalo).

#### Pacientes geriátricos

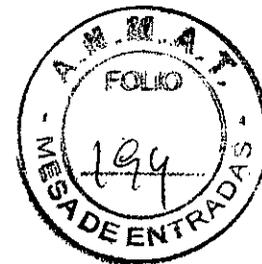
No se han evaluado completamente las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en los pacientes de edad avanzada.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina se alteran en los sujetos con insuficiencia renal [véase *Precauciones y advertencias (7.1.4)*]. En los sujetos adultos con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o con enfermedad renal terminal (ERT) con requerimiento de diálisis, la C<sub>máx</sub> y el AUC de la emtricitabina aumentaron debido a una disminución de la depuración renal (tabla 2). Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de EMTRIVA® en los pacientes adultos con depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o en los pacientes adultos con enfermedad renal terminal que precisan diálisis [véase *Posología y método de administración (4.4)*]. No se conocen los efectos de la insuficiencia renal en las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina entre los pacientes pediátricos.

GADOP S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



4079

Tabla 2. Media  $\pm$  DE de los parámetros farmacocinéticos en sujetos adultos con distintos grados de función renal.

Depuración de creatinina (ml/min)	> 80 (N = 6)	50 - 80 (N = 6)	30 - 49 (N = 6)	< 30 (N = 5)	ERT <sup>a</sup> < 30 (N = 5)
Valor inicial de depuración de creatinina (ml/min)	107 $\pm$ 21	59,8 $\pm$ 6,5	40,9 $\pm$ 5,1	22,9 $\pm$ 5,3	8,8 $\pm$ 1,4
C <sub>máx</sub> ( $\mu$ g/ml)	2,2 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,7	2,8 $\pm$ 0,5
AUC ( $\mu$ g-h/ml)	11,8 $\pm$ 2,9	19,9 $\pm$ 1,2	25,1 $\pm$ 5,7	33,7 $\pm$ 2,1	53,2 $\pm$ 9,9
CL/F (ml/min)	302 $\pm$ 94	168 $\pm$ 10	138 $\pm$ 28	99 $\pm$ 6	64 $\pm$ 12
CLr (ml/min)	213 $\pm$ 89	121 $\pm$ 39	69 $\pm$ 32	30 $\pm$ 11	N.C. <sup>b</sup>

a. Sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) que precisan diálisis.

b. N.C. = no corresponde.

Hemodiálisis: El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un período de diálisis de tres horas, que comienza en un plazo de 1,5 horas a partir de la administración de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la emtricitabina se puede eliminar por diálisis peritoneal.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

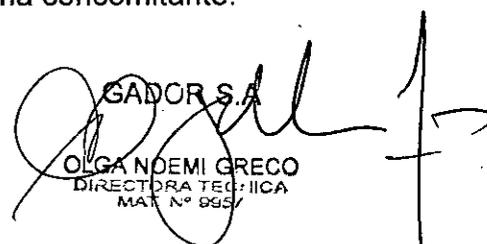
No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en los sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, las enzimas hepáticas no metabolizan la emtricitabina, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser limitada.

#### *Evaluación de las interacciones medicamentosas*

En concentraciones hasta 14 veces más altas que las observadas *in vivo*, la emtricitabina no inhibió *in vitro* el metabolismo de fármacos mediado por cualquiera de las siguientes isoformas del CYP en seres humanos: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. La emtricitabina no inhibió la enzima responsable de la glucuronidación (uridina-5'-difosoglucuronil transferasa). A partir de los resultados de estos experimentos *in vitro* y de las vías de eliminación conocidas de la emtricitabina, la posibilidad de que se produzcan interacciones mediadas por el CYP que involucren a la emtricitabina con otros medicamentos es baja.

Se ha evaluado EMTRIVA<sup>®</sup> en voluntarios sanos, asociado a tenofovir disoproxil fumarato (DF), zidovudina, indinavir, famciclovir y estavudina. Las tablas 3 y 4 resumen los efectos farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina, y los efectos de la emtricitabina en las propiedades farmacocinéticas del fármaco administrado en forma concomitante.

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9937



4079



**Tabla 3. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina en presencia del fármaco administrado concomitantemente.<sup>a</sup>**

Fármaco administrado en forma concomitante	Dosis del fármaco administrado en forma concomitante (mg)	Dosis de emtricitabina (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos de la emtricitabina <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Tenofovir DF	300 una vez al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)
Zidovudina	300 dos veces al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	27	↔	↔	↔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	N.C.

- a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.  
 b. ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin efecto; N.C. = no corresponde.

**Tabla 4. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de emtricitabina.<sup>a</sup>**

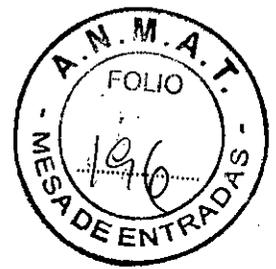
Fármaco administrado en forma concomitante	Dosis del fármaco administrado en forma concomitante (mg)	Dosis de emtricitabina (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado en forma concomitante <sup>b</sup> (IC del 90%)		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Tenofovir DF	300 una vez al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	17	↔	↔	↔
Zidovudina	300 dos veces al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	27	↑ 17 (↑ 0 a ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 a ↑ 20)	↔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	N.C.
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	N.C.

- a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.  
 b. ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin efecto; N.C. = no corresponde.

GADOR S.A.  
 GUSTAVO H. OSTOINT  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9551

4079



### 3.2.3 Microbiología

#### *Mecanismo de acción*

La emtricitabina, un análogo nucleosídico sintético de la citidina, es fosforilado por enzimas celulares para formar 5'-trifosfato de emtricitabina. El 5'-trifosfato de emtricitabina inhibe la actividad de la retrotranscriptasa del VIH-1 al competir con el sustrato natural, el 5'-trifosfato de desoxicitidina, y al incorporarse al ADN viral incipiente, lo que produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de la ADN-polimerasa  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\epsilon$  de los mamíferos, y de la ADN-polimerasa  $\gamma$  mitocondrial.

#### *Actividad antiviral*

Se evaluó la actividad antiviral de la emtricitabina en cultivo celular contra cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1, en líneas celulares linfoblastoides, la línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares de sangre periférica. El valor de la concentración eficaz del 50% (CE<sub>50</sub>) para la emtricitabina estuvo en el intervalo de 0,0013 a 0,64  $\mu$ M (0,0003 a 0,158  $\mu$ g/ml). Se observaron efectos aditivos a los efectos sinérgicos en estudios de asociaciones medicamentosas de emtricitabina con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). La emtricitabina presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de la CE<sub>50</sub> variaron entre 0,007 y 0,075  $\mu$ M) y mostró una actividad específica de cepas contra el VIH-2 (los valores de la CE<sub>50</sub> oscilaron entre 0,007 y 1,5  $\mu$ M).

Se evaluó la actividad *in vivo* de la emtricitabina en dos estudios clínicos en los que se les administró a 101 sujetos entre 25 y 400 mg al día de EMTRIVA<sup>®</sup>, como monoterapia, durante 10 a 14 días. Se observó un efecto antiviral relacionado con la dosis, con una mediana de disminución respecto del valor inicial en el ARN del VIH-1 en el plasma de 1,3 log<sub>10</sub> en una dosis de 25 mg una vez al día, y de 1,7 log<sub>10</sub> a 1,9 log<sub>10</sub> en una dosis de 200 mg una o dos veces al día.

#### *Resistencia*

Se han seleccionado cepas aisladas del VIH-1 resistentes a la emtricitabina en cultivo celular e *in vivo*. El análisis genotípico de estas cepas aisladas demostró que la disminución de la sensibilidad a la emtricitabina estaba asociada a una sustitución del gen de la retrotranscriptasa del VIH-1 en el codón 184, lo que produjo una sustitución de aminoácido, de metionina por valina o isoleucina (M184V/I).

Se han recuperado cepas aisladas del VIH-1 resistentes a la emtricitabina de algunos sujetos tratados con emtricitabina sola o asociada a otros antirretrovirales. En un estudio clínico en el que participaron sujetos sin tratamiento previo con antirretrovirales que recibieron EMTRIVA<sup>®</sup>, didanosina y efavirenz [véase Estudios clínicos (8.1)], las cepas aisladas del 37,5% de los sujetos con fracaso virológico mostraron una disminución de la sensibilidad a la emtricitabina. El análisis genotípico de estas cepas aisladas eviden-

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO<sup>8</sup>  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9637

4079



ció que la resistencia se debió a sustituciones M184V/I en el gen de la retrotranscriptasa del VIH-1.

En un estudio clínico en el que participaron sujetos sin tratamiento previo con antirretrovirales que recibieron EMTRIVA<sup>®</sup>, VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir DF) y efavirenz, o zidovudina/lamivudina y efavirenz [véase Estudios clínicos (8.1)], se realizaron análisis de resistencia en las cepas aisladas del VIH-1 de todos los sujetos con fracaso virológico confirmado y más de 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la 144<sup>a</sup> semana o que interrumpieron precozmente el tratamiento. La aparición de sustituciones asociadas a la resistencia al efavirenz se produjo con mayor frecuencia y fue similar en todos los grupos de tratamiento. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada a la resistencia a EMTRIVA<sup>®</sup> y a lamivudina, en 2/19 cepas aisladas analizadas de sujetos en el grupo tratado con EMTRIVA<sup>®</sup> + VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir DF), y en 10/29 cepas aisladas analizadas de sujetos en el grupo tratado con zidovudina/lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún sujeto había presentado una sustitución K65R detectable en el VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.

#### Resistencia cruzada

Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa. Las cepas aisladas resistentes a la emtricitabina (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina y la zalcitabina, pero mantuvieron la sensibilidad en el cultivo celular a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa o INNRT (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas aisladas del VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionadas *in vivo* por el abacavir, la didanosina, el tenofovir y la zalcitabina, presentaron una disminución de la sensibilidad a la inhibición por la emtricitabina. Los virus que hospedan sustituciones que confieren una disminución de la sensibilidad a la estavudina y la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), o a la didanosina (L74V) se mantuvieron sensibles a la emtricitabina. El VIH-1 que contiene la sustitución K103N asociada a la resistencia a los INNRT fue sensible a la emtricitabina.

## 4 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

### 4.1 DOSIS RECOMENDADA

EMTRIVA<sup>®</sup> puede tomarse independientemente de los alimentos.

### 4.2 PACIENTES ADULTOS (a partir de 18 años):

- **EMTRIVA<sup>®</sup> en cápsulas:** una cápsula de 200 mg administrada una vez al día, por vía oral.

### 4.3 PACIENTES PEDIÁTRICOS (niños hasta 17 años, inclusive):

- **EMTRIVA<sup>®</sup> en cápsulas:** en los niños con un peso superior a 33 kg, que puedan deglutir una cápsula intacta, una cápsula de 200 mg administrada una vez al día, por vía oral.

### 4.4 AJUSTE DE LA DOSIS EN LOS PACIENTES ADULTOS CON INSUFICIENCIA RENAL

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º 8551

4079



Se ha observado un aumento significativo de las exposiciones al fármaco cuando se administró EMTRIVA® a sujetos con insuficiencia renal [véase *Farmacología clínica* (3.2.2)]. Por lo tanto, el intervalo de dosificación o la dosis de EMTRIVA® debe ajustarse en los pacientes con una depuración de creatinina inicial inferior a 50 ml por minuto, aplicando las siguientes pautas (véase la tabla 5). No se han evaluado clínicamente la inocuidad y la eficacia de estas pautas de ajuste de la dosis. Por lo tanto, en estos pacientes deberán vigilarse rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal.

**Tabla 5. Ajuste de la dosis en los pacientes adultos con insuficiencia renal.**

Formulación	Depuración de creatinina (ml/min)			
	≥ 50 ml/min	30 – 49 ml/min	15 – 29 ml/min	< 15 ml/min o en hemodiálisis <sup>a</sup>
Cápsula (200 mg)	200 mg cada 24 horas	200 mg cada 48 horas	200 mg cada 72 horas	200 mg cada 96 horas

a. Pacientes en hemodiálisis: si la dosis se administra en el día de la diálisis, administre la dosis después de la misma.

Aunque hay datos insuficientes para recomendar un ajuste específico de la dosis de EMTRIVA® en los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, debe sopesarse la posibilidad de una disminución de la dosis o de un aumento del intervalo de dosificación, similar a los ajustes para los adultos.

## 5 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

EMTRIVA® se presenta en forma de cápsulas.

EMTRIVA® en cápsulas, que contiene 200 mg de emtricitabina, son cápsulas de gelatina dura, de tamaño 1, con una tapa azul y un cuerpo blanco, con la impresión "200 mg" en negro en la tapa y el logotipo corporativo y "GILEAD" en negro en el cuerpo.

## 6 CONTRAINDICACIONES

EMTRIVA® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto.

## 7 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

### 7.1 GENERAL

#### 7.1.1 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se han notificado casos de acidosis láctica y de hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos solos o en asociación, incluida la emtricitabina y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran análogos de nucleósidos a un paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedades he-

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A. 10  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 257

4079



páticas. Sin embargo, también se han notificado casos en los pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con EMTRIVA® se debe interrumpir en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

### 7.1.2 Pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB

Se recomienda que a todos los pacientes con infección por el VIH-1 se les realice la prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. EMTRIVA® no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB, y no se han establecido la eficacia ni la inocuidad de EMTRIVA® en los pacientes infectados concomitantemente por el VHB y por el VIH-1. Se han notificado exacerbaciones agudas de la hepatitis B en los pacientes, después de la interrupción de la administración de EMTRIVA®. En algunos pacientes infectados por el VHB y tratados con EMTRIVA®, las exacerbaciones de hepatitis B se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática. Se debe vigilar rigurosamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses, en los pacientes que estén infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB y que interrumpan la toma de EMTRIVA®. Si fuese conveniente, podría justificarse el inicio del tratamiento de la hepatitis B.

### 7.1.3 Administración concomitante de productos relacionados

EMTRIVA® no se debe administrar concomitantemente con asociaciones en dosis fijas que contengan emtricitabina. Debido a las semejanzas entre la emtricitabina y la lamivudina, no se debe administrar EMTRIVA® concomitantemente con otros fármacos que contengan lamivudina.

### 7.1.4 Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal

La emtricitabina se elimina principalmente por los riñones. Se recomienda la disminución de la dosificación de EMTRIVA® en los pacientes con insuficiencia renal [véase *Posología y método de administración (4.4)* y *Farmacología clínica (3.2.2)*].

### 7.1.5 Redistribución de las grasas

Se ha observado redistribución o acumulación de la grasa corporal, incluso obesidad central, acumulación de la grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de tamaño de las mamas y "aspecto cushingoides" en los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral. Se desconocen actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos fenómenos. No se ha establecido una relación causal.

### 7.1.6 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se han notificado casos del síndrome de reconstitución inmunitaria en los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluido EMTRIVA®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomega-

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 14651

4079



lovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) que se produjeron en el contexto de reconstitución inmunitaria; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden surgir muchos meses después del inicio del tratamiento.

## 7.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se estudió la posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con el uso de EMTRIVA® en asociación con zidovudina, indinavir, estavudina, famciclovir y tenofovir DF. No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ninguno de estos fármacos. Los estudios de interacciones medicamentosas se describen en otras partes de la ficha técnica [véase *Farmacología clínica* (3.2.3)].

## 7.3 CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TRASTORNO DE LA FERTILIDAD

En los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de la emtricitabina, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en los ratones, con dosis de hasta 750 mg/kg al día (26 veces la exposición sistémica en el ser humano, con la dosis terapéutica de 200 mg/día) ni en las ratas, con dosis de hasta 600 mg/kg al día (31 veces la exposición sistémica en el ser humano, con la dosis terapéutica).

La emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), en la prueba de linfoma en ratones ni en los análisis de micronúcleos en ratones.

La emtricitabina no afectó a la fertilidad en ratas machos ni en ratones machos y hembras, con exposiciones (AUC) aproximadamente 140 veces superiores y 60 veces superiores, respectivamente, a las exposiciones en los seres humanos con la dosis recomendada de 200 mg diarios. La fertilidad fue normal en las crías de los ratones expuestos diariamente desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la maduración sexual a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos con la dosis recomendada de 200 mg diarios.

## 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

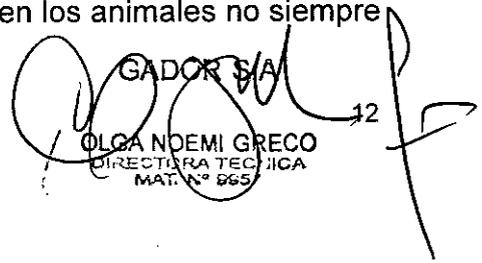
### 7.4.1 Embarazo

#### *Embarazo de categoría B*

No aumentó la incidencia de variaciones y malformaciones fetales en estudios de toxicidad embriofetal realizados con emtricitabina en ratones con exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores y en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces superiores a las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en los animales no siempre

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 855

4079



predicen la respuesta en los seres humanos, EMTRIVA® solo debe administrarse durante el embarazo si es estrictamente necesario.

*Registro de embarazos expuestos a antirretrovirales:* A fin de monitorear los resultados en los fetos de mujeres embarazadas expuestas a EMTRIVA®, se creó un registro de embarazos concebidos y gestados bajo tratamientos con antirretrovirales. Se recomienda que los médicos registren a las pacientes en <http://www.apregistry.com/> o se comuniquen al +54 11 4858 9000 o a [farmacovigilancia@gador.com.ar](mailto:farmacovigilancia@gador.com.ar).

#### 7.4.2 Lactancia

**Madres en período de lactancia:** Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no den leche materna a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que la emtricitabina se excreta en la leche materna de los seres humanos. Los lactantes cuyas madres estén recibiendo tratamiento con emtricitabina pueden correr el riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados con la emtricitabina en los lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con emtricitabina. Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH-1 como de reacciones adversas graves en los lactantes, **se debe indicar a las madres que no den leche materna a los niños si están recibiendo EMTRIVA®.**

#### 7.4.3 Uso pediátrico

La inocuidad y la eficacia de la emtricitabina en los pacientes de tres meses a 21 años de edad son apoyadas por los datos obtenidos de tres estudios clínicos abiertos y no aleatorizados, en los que se administró emtricitabina a 169 pacientes infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales y que sí lo habían recibido (definidos como virológicamente suprimidos en un régimen que contenía lamivudina, en el que este medicamento fue reemplazado por la emtricitabina) [véase Estudios clínicos (8.3)].

Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en 20 recién nacidos de madres infectadas por el VIH-1 [véase Estudios clínicos (8.3)]. Todos los recién nacidos fueron negativos para el VIH-1 al final del estudio; no se pudo determinar la eficacia de la emtricitabina en la prevención o el tratamiento del VIH-1.

#### 7.4.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de EMTRIVA® no incluyeron el número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores como para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe ser cautelosa y se deben tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de las funciones cardíaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos con fármacos.

#### 7.4.5 Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda modificar la dosis o el intervalo de dosificación de EMTRIVA® en los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o en los pacientes que precisan diálisis [véase Posología y método de administración (4.4)].

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 6657

4079



**8 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**8.1 Pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales**

*Estudio 934*

Se informan los datos obtenidos en 144 semanas en el estudio 934, un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, de comparación entre EMTRIVA® + tenofovir DF (tenofovir DF) administrados en asociación con efavirenz, y asociaciones en dosis fijas de zidovudina y lamivudina administradas con efavirenz, en 511 sujetos sin tratamiento previo con antirretrovirales. Desde la 96ª a la 144ª semana del estudio, los sujetos recibieron la asociación en dosis fijas de EMTRIVA®/tenofovir DF con efavirenz, en lugar de EMTRIVA® + tenofovir DF con efavirenz. Los sujetos tenían una media de edad de 38 años (intervalo de 18 a 80 años), el 86% era varón, el 59% era de raza blanca, y el 23% era de raza negra. El recuento medio inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> fue de 245 linfocitos/mm<sup>3</sup> (intervalo de 2 a 1191) y la mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial fue de 5,01 log<sub>10</sub> copias/ml (intervalo de 3,56 a 6,54). Los sujetos se estratificaron según el recuento inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> (< o ≥ 200 linfocitos/mm<sup>3</sup>); el 41% tenía recuentos de linfocitos CD4<sup>+</sup> < 200 linfocitos/mm<sup>3</sup> y el 51% de los sujetos tenía cargas virales iniciales > 100.000 copias/ml. En la tabla 6 se presentan los resultados del tratamiento después de 48 y de 144 semanas de tratamiento en los sujetos que no presentaban resistencia al efavirenz al inicio.

**Tabla 6. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la 48ª y la 144ª semanas (estudio 934)**

Resultados	48ª semana		144ª semana	
	EMTRIVA® + TDF + EFV (N = 244)	AZT/3TC + EFV (N = 243)	EMTRIVA® + TDF + EFV (N = 227)*	AZT/3TC + EFV (N = 229)*

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 6537

4079



Sensibles al tratamiento <sup>b</sup>	84%	73%	71%	58%
Fracaso virológico <sup>c</sup>	2%	4%	3%	6%
Rebote	1%	3%	2%	5%
Nunca se suprimió	0%	0%	0%	0%
Cambio en la pauta antirretroviral	1%	1%	1%	1%
Muerte	< 1%	1%	1%	1%
Se interrumpió debido a un acontecimiento adverso	4%	9%	5%	12%
Se interrumpió por otros motivos <sup>d</sup>	10%	14%	20%	22%

- a. Se excluyó del análisis a los sujetos que respondieron al tratamiento en la 48<sup>a</sup> semana o en la 96<sup>a</sup> semana (ARN del VIH-1 < 400 copias/ml) pero que no dieron su consentimiento para continuar en el estudio después de la 48<sup>a</sup> semana o de la 96<sup>a</sup> semana.
- b. Los sujetos lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml hasta la 48<sup>a</sup> y la 144<sup>a</sup> semanas.
- c. Incluye: rebote y fracaso virales confirmados en lograr un valor confirmado < 400 copias/ml hasta la 48<sup>a</sup> y la 144<sup>a</sup> semanas.
- d. Incluye los sujetos perdidos en el seguimiento, retiro o abandono del sujeto, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos. \*

Hasta la 48<sup>a</sup> semana, el 84% de los sujetos del grupo tratado con EMTRIVA<sup>®</sup> + tenofovir DF y el 73% de los sujetos del grupo tratado con zidovudina/lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml (hasta la 144<sup>a</sup> semana: 71% y 58%, respectivamente). La diferencia en la proporción de sujetos que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml durante 48 semanas de tratamiento es principalmente el resultado del mayor número de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos y a otros motivos en el grupo tratado con zidovudina/lamivudina, en este estudio abierto. Además, el 80% de los sujetos tratados con EMTRIVA<sup>®</sup> + tenofovir DF y el 70% de los sujetos tratados con zidovudina/lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 50 copias/ml hasta la 48<sup>a</sup> semana (hasta la 144<sup>a</sup> semana: 64% y 56%, respectivamente). En la 48<sup>a</sup> semana, el aumento medio con respecto a los valores iniciales del recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> fue de 190 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con EMTRIVA<sup>®</sup> + tenofovir DF, y de 158 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibió zidovudina/lamivudina (en la 144<sup>a</sup> semana: 312 y 271 linfocitos/mm<sup>3</sup>, respectivamente).

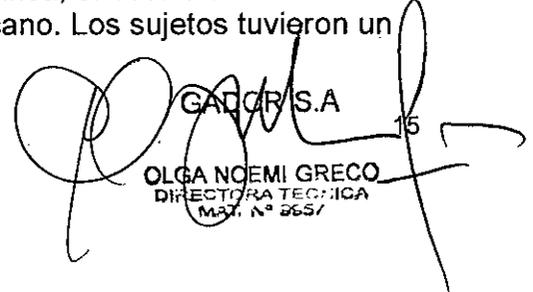
A las 48 semanas, 7 sujetos del grupo tratado con EMTRIVA<sup>®</sup> + tenofovir DF y 5 sujetos del grupo tratado con zidovudina/lamivudina experimentaron una nueva reacción de clase C según la clasificación de los CDC (10 y 6 sujetos, respectivamente, hasta las 144 semanas).

#### Estudio 301A

El estudio 301A fue un estudio clínico multicéntrico de 48 semanas de duración, con doble enmascaramiento ("doble ciego") y con control activo, de comparación entre EMTRIVA<sup>®</sup> (200 mg una vez al día) administrado en asociación con didanosina y efavirenz, y estavudina, didanosina y efavirenz, en 571 sujetos adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales. Los sujetos tenían una media de edad de 36 años (intervalo de 18 a 69 años); el 85% era varón, el 52% era de raza blanca, el 16% era estadounidense de raza negra y el 26% era de origen hispanoamericano. Los sujetos tuvieron un

  
 GADOP S.A.  
 GUSTAVO H. OSTUNI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

  
 GADOP S.A.  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 365/

4079



recuento medio inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> de 318 linfocitos/mm<sup>3</sup> (intervalo de 5 a 1317) y una mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial de 4,9 log<sub>10</sub> copias/ml (intervalo de 2,6 a 7,0). El 38% de los sujetos tenía cargas virales iniciales > 100.000 copias/ml, y el 31% presentaba recuentos de linfocitos CD4<sup>+</sup> < 200 linfocitos/ml. En la tabla 7 a continuación se presentan los resultados del tratamiento.

**Tabla 7. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la 48<sup>a</sup> semana (estudio 301A).**

Resultados	EMTRIVA <sup>®</sup> + didanosina + efavirenz (N = 286)	Estavudina + didanosina + efavirenz (N = 285)
Sensibles al tratamiento <sup>a</sup>	81% (78%)	68% (59%)
Fracaso virológico <sup>b</sup>	3%	11%
Muerte	0%	< 1%
Interrupción debido a un acontecimiento adverso	7%	13%
Interrupción por otros motivos <sup>c</sup>	9%	8%

- a. Los sujetos lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml (< 50 copias/ml) hasta la 48<sup>a</sup> semana.
- b. Incluye a los sujetos que no lograron la supresión virológica o que presentaron un rebote después de lograr la supresión virológica.
- c. Incluye los sujetos perdidos en el seguimiento, retiro o abandono del sujeto, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

El aumento medio del recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> con respecto al valor inicial fue de 168 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con EMTRIVA<sup>®</sup> y de 134 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con estavudina.

A las 48 semanas, 5 sujetos (1,7%) del grupo tratado con EMTRIVA<sup>®</sup> experimentaron una nueva reacción de clase C según la clasificación de los CDC, en comparación con 7 sujetos (2,5%) del grupo tratado con estavudina.

## 8.2 Pacientes adultos con tratamiento previo con antirretrovirales

### Estudio 303

El estudio 303 fue un estudio clínico multicéntrico, de 48 semanas de duración, abierto y con control activo, de comparación entre EMTRIVA<sup>®</sup> (200 mg una vez al día) y lamivudina, en asociación con estavudina o zidovudina y un inhibidor de la proteasa o un INNRT, en 440 sujetos adultos que recibieron un régimen de tres antirretrovirales que contenía lamivudina durante un tiempo mínimo de 12 semanas antes de entrar en el estudio, y que tenían ARN del VIH-1 ≤ 400 copias/ml.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:2 para continuar el tratamiento con lamivudina (150 mg dos veces al día) o para cambiar a EMTRIVA<sup>®</sup> (200 mg una vez al día). Todos los sujetos se mantuvieron en su pauta de fondo estable. Los sujetos tenían una media de edad de 42 años (intervalo de 22 a 80 años); el 86% era varón, el 64% era de raza blanca, el 21% era estadounidense de raza negra, y

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 2557

16

4079



el 13% era de origen hispanoamericano. Los sujetos tenían un recuento medio inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> de 527 linfocitos/mm<sup>3</sup> (intervalo de 37 a 1909), y una mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial de 1,7 log<sub>10</sub> copias/ml (intervalo de 1,7 a 4,0).

La mediana de la duración del tratamiento previo con antirretrovirales fue de 27,6 meses. En la tabla 8 a continuación se presentan los resultados del tratamiento.

**Tabla 8. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la 48<sup>a</sup> semana (estudio 303).**

Resultados	EMTRIVA <sup>®</sup> + ZDV/d4T + INNRT/IP (N = 294)	Lamivudina + ZDV/d4T + INNRT/IP (N = 146)
Sensibles al tratamiento <sup>a</sup>	77% (67%)	82% (72%)
Fracaso virológico <sup>b</sup>	7%	8%
Muerte	0%	< 1%
Interrupción debido a un acontecimiento adverso	4%	0%
Interrupción por otros motivos <sup>c</sup>	12%	10%

- a. Los sujetos lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml (< 50 copias/ml) hasta la 48<sup>a</sup> semana.
- b. Incluye a los sujetos que no lograron la supresión virológica o que presentaron un rebote después de lograr la supresión virológica.
- c. Incluye los sujetos perdidos en el seguimiento, retiro o abandono del sujeto, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

El aumento medio del recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> con respecto al valor inicial fue de 29 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con EMTRIVA<sup>®</sup> y de 61 linfocitos/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con lamivudina.

A las 48 semanas, 2 sujetos (0,7%) del grupo tratado con EMTRIVA<sup>®</sup> experimentaron una nueva reacción de clase C según la clasificación de los CDC, en comparación con 2 sujetos (1,4%) del grupo tratado con lamivudina.

### 8.3 Pacientes pediátricos

En tres estudios clínicos abiertos y sin asignación aleatoria, se administró emtricitabina a 169 sujetos infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales y que sí lo habían recibido (definidos como virológicamente suprimidos en un régimen que contenía lamivudina, en el que la lamivudina fue sustituida por la emtricitabina), con edades comprendidas entre los tres meses y los 21 años. Los sujetos recibieron EMTRIVA<sup>®</sup> en solución oral, una vez al día (6 mg/kg, hasta un máximo de 240 mg/día) o EMTRIVA<sup>®</sup> en cápsulas (una sola cápsula de 200 mg una vez al día), asociado por lo menos a otros dos antirretrovirales.

Los sujetos tenían una media de edad de 7,9 años (intervalo de 0,3 a 21 años); el 49% era varón, el 15% era de raza blanca, el 61% era de raza negra, y el 24% era de origen hispanoamericano. Los sujetos tenían una mediana del ARN del VIH-1 inicial de 4,6 log<sub>10</sub> copias/ml (intervalo de 1,7 a 6,4), y un recuento medio inicial de linfocitos CD4<sup>+</sup> de

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2557

4079



745 linfocitos/mm<sup>3</sup> (intervalo de 2 a 2650). A las 48 semanas de tratamiento, la proporción total de sujetos que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 en un valor < 400 copias/ml fue del 86%, y en un valor < 50 copias/ml, del 73%. El aumento medio del recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> con respecto al valor inicial fue de 232 linfocitos/mm<sup>3</sup> (-945, +1512). El perfil de reacciones adversas observado en estos estudios clínicos fue similar al de los sujetos adultos, salvo la aparición de anemia y la frecuencia más alta de hiperpigmentación en los niños [véase *Reacciones adversas (9)*].

Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en 20 recién nacidos de madres infectadas por el VIH-1. Cada madre recibió tratamiento antirretroviral combinado antes del parto y durante el mismo. Los recién nacidos recibieron un tratamiento profiláctico con zidovudina de hasta seis semanas después del nacimiento. Se administraron a los recién nacidos dos ciclos breves de emtricitabina en solución oral (cada uno recibió 3 m/kg una vez al día, durante cuatro días) durante los tres primeros meses de vida. Las exposiciones a la emtricitabina en los recién nacidos fueron similares a las exposiciones alcanzadas en los sujetos de 3 meses a 17 años [véase *Farmacología clínica (3.2.2)*]. Durante los dos períodos cortos de administración de emtricitabina, en los recién nacidos tratados no se identificó ningún problema de seguridad del fármaco. Todos los recién nacidos fueron negativos para el VIH-1 al final del estudio; no se pudo determinar la eficacia de la emtricitabina en la prevención o el tratamiento del VIH-1.

## 9 REACCIONES ADVERSAS

En otros apartados del prospecto se tratan las siguientes reacciones adversas:

- Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis [véase *Precauciones y advertencias (7.1.1)*].
- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B [véase *Precauciones y advertencias (7.1.2)*].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [véase *Precauciones y advertencias (7.1.6)*].

### 9.1 Reacciones adversas a partir de la experiencia en estudios clínicos

#### *Estudios clínicos en sujetos adultos*

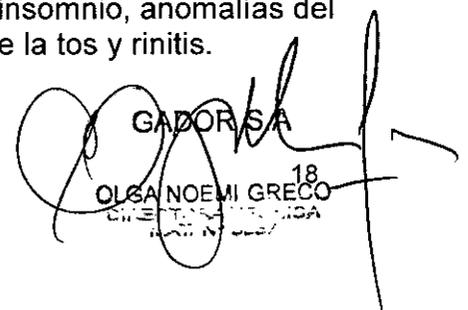
Más de 2.000 sujetos adultos con infección por el VIH-1 han recibido tratamiento con EMTRIVA<sup>®</sup> solo o en asociación a otros antirretrovirales, durante períodos de 10 días hasta 200 semanas, en estudios clínicos.

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10%, cualquier gravedad), identificadas en cualquiera de los tres grandes estudios clínicos controlados, son cefalea, diarrea, náuseas, fatiga, mareos, depresión, insomnio, anomalías del sueño, erupción cutánea, dolor abdominal, astenia, aumento de la tos y rinitis.

  
**GADOR S.A.**  
 GUSTAVO H. OSTUNI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

  
**GADOR S.A.**  
 OLGA NOEMI GRECO  
 18  
 DIRECTORA GENERAL  
 D.N.I. 13.653.713

4079



*Estudios 301A y 303. Reacciones adversas que aparecen con el tratamiento:* Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en los sujetos que recibieron EMTRIVA® con otros antirretrovirales en los estudios 301A y 303 fueron cefalea, diarrea, náuseas y erupción cutánea, generalmente de intensidad leve a moderada. Aproximadamente el 1% de los sujetos interrumpió su participación en los estudios clínicos debido a estas reacciones. Todas las reacciones adversas se notificaron con frecuencia similar en los grupos tratados con EMTRIVA® y en los grupos control, salvo la alteración del color de la piel, que se notificó con frecuencia más alta en el grupo tratado con EMTRIVA®.

La alteración del color de la piel, manifestada por hiperpigmentación de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

En la tabla 9 se presenta un resumen de las reacciones clínicas adversas que aparecieron con el tratamiento con EMTRIVA®, en los estudios 301A y 303.

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



4079



Tabla 9. Algunas reacciones adversas que aparecieron con el tratamiento (todos los grados, con independencia de la causalidad) notificadas en  $\geq 3\%$  de los sujetos tratados con EMTRIVA<sup>®</sup>, en el estudio 301A o 303 (0 a 48 semanas).

	303		301A	
	EMTRIVA <sup>®</sup> + ZDV/d4T + INNRT/IP (N = 294)	Lamivudina + ZDV/d4T + INNRT/IP (N = 146)	EMTRIVA <sup>®</sup> + didanosina + efavirenz (N = 286)	Estavudina + didanosina + efavirenz (N = 285)
Cuerpo en general				
Dolor abdominal	8%	11%	14%	17%
Astenia	16%	10%	12%	17%
Cefalea	13%	6%	22%	25%
Aparato digestivo				
Diarrea	23%	18%	23%	32%
Dispepsia	4%	5%	8%	12%
Náuseas	18%	12%	13%	23%
Vómitos	9%	7%	9%	12%
Sistema osteomuscular				
Artralgia	3%	4%	5%	6%
Mialgia	4%	4%	6%	3%
Sistema nervioso				
Anomalías del sueño	2%	< 1%	11%	19%
Trastornos depresivos	6%	10%	9%	13%
Mareos	4%	5%	25%	26%
Insomnio	7%	3%	16%	21%
Neuropatía, neuritis periférica	4%	3%	4%	13%
Parestesia	5%	7%	6%	12%
Aparato respiratorio				
Aumento de la tos	14%	11%	14%	8%
Rinitis	18%	12%	12%	10%
Piel				
Eventos eruptivos <sup>a</sup>	17%	14%	30%	33%

a. Los eventos eruptivos consisten en erupción cutánea, prurito, erupción maculopapulosa, urticaria, erupción vesículo-ampollosa, erupción pustulosa y reacción alérgica.

GABOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gilead Sciences

GABOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º 8957

20

4079



*Estudios 301A y 303. Anomalías de laboratorio:* Las anomalías de laboratorio observadas en estos estudios se presentaron con frecuencias similares en los grupos tratados con EMTRIVA® y en los grupos comparativos. En la tabla 10 se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de grados 3 y 4.

**Tabla 10.** Anomalías de laboratorio de grados 3 y 4, que aparecieron con el tratamiento, notificadas en  $\geq 1\%$  de los sujetos tratados con EMTRIVA®, en el estudio 301A o 303.

	303		301A	
	EMTRIVA® + ZDV/d4T + INNRT/IP (N = 294)	Lamivudina + ZDV/d4T + INNRT/IP (N = 146)	EMTRIVA® + didanosina + efavirenz (N = 286)	Estavudina + didanosina + efavirenz (N = 285)
Porcentaje con anomalía de laboratorio de grado 3 ó 4	31%	28%	34%	38%
GPT ( $> 5,0 \times \text{LSN}^a$ )	2%	1%	5%	6%
GOT ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ )	3%	$< 1\%$	6%	9%
Bilirrubina ( $> 2,5 \times \text{LSN}$ )	1%	2%	$< 1\%$	$< 1\%$
Creatina-cinasa ( $> 4,0 \times \text{LSN}$ )	11%	14%	12%	11%
Neutrófilos ( $< 750/\text{mm}^3$ )	5%	3%	5%	7%
Amilasa pancreática ( $> 2,0 \times \text{LSN}$ )	2%	2%	$< 1\%$	1%
Amilasa sérica ( $> 2,0 \times \text{LSN}$ )	2%	2%	5%	10%
Glucosa sérica ( $< 40$ o $> 250 \text{ mg/dl}$ )	3%	3%	2%	3%
Lipasa sérica ( $> 2,0 \times \text{LSN}$ )	$< 1\%$	$< 1\%$	1%	2%
Triglicéridos ( $> 750 \text{ mg/dl}$ )	10%	8%	9%	6%

a. LSN = límite superior de la normalidad

*Estudio 934. Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento:* En el estudio 934, se administró a 511 sujetos sin tratamiento antirretroviral previo VIREAD® (tenofovir DF) + EMTRIVA® asociado a efavirenz (N = 257), o bien zidovudina y lamivudina asociadas a efavirenz (N = 254). Las reacciones adversas observadas en este estudio fueron en general coherentes con las observadas en estudios anteriores en sujetos con o sin tratamiento previo con antirretrovirales (tabla 11).

GILEAD S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GILEAD S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAY. N° 5557

21

4079



Tabla 11. Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento<sup>a</sup> (grados 2 a 4), notificadas en  $\geq 5\%$  en cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas).

	TDF <sup>b</sup> + EMTRIVA <sup>®</sup> + EFV	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Trastornos digestivos		
Diarrea	9%	5%
Náuseas	9%	7%
Vómitos	2%	5%
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Fatiga	9%	8%
Infecciones e infestaciones		
Sinusitis	8%	4%
Infecciones del tracto respiratorio superior	8%	5%
Nasofaringitis	5%	3%
Trastornos del sistema nervioso		
* Cefalea	6%	5%
Mareos	8%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	9%	7%
Insomnio	5%	7%
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Eventos eruptivos <sup>c</sup>	7%	9%

- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- b. De la 96<sup>a</sup> a la 144<sup>a</sup> semanas del estudio, los sujetos recibieron TRUVADA<sup>®</sup> (emtricitabina/tenofovir DF) con efavirenz en lugar de VIREAD<sup>®</sup> (tenofovir DF) + EMTRIVA<sup>®</sup> con efavirenz.
- c. Los eventos eruptivos consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción prurítica y erupción vesiculosa.

  
**GADOR S.A.**  
 GUSTAVO H. OSTUNI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

  
**GADOR S.A.**  
 OLGA NOEMÍ GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9557





4079



Algunos acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento, con independencia de la causalidad, notificados en los sujetos durante 48 semanas de tratamiento, fueron los siguientes: infección (44%), hiperpigmentación (32%), aumento de la tos (28%), vómitos (23%), otitis media (23%), erupción cutánea (21%), rinitis (20%), diarrea (20%), fiebre (18%), neumonía (15%), gastroenteritis (11%), dolor abdominal (10%) y anemia (7%). Las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4, que aparecieron con el tratamiento, las sufrió el 9% de los sujetos pediátricos, y consistieron en aumento de la amilasa ( $> 2,0 \times \text{LSN}$ ) ( $n = 4$ ), disminución de neutrófilos ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ( $n = 3$ ), aumento de la GPT ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) ( $n = 2$ ), aumento de la CPK ( $> 4 \times \text{LSN}$ ) ( $n = 2$ ) y un sujeto cada uno con aumento de la bilirrubina ( $> 3,0 \times \text{LSN}$ ), aumento de la GGT ( $> 10 \times \text{LSN}$ ), aumento de la lipasa ( $> 2,5 \times \text{LSN}$ ), disminución de la hemoglobina ( $< 7 \text{ g/dl}$ ), y disminución de la glucosa ( $< 40 \text{ mg/dl}$ ).

## 10 SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto conocido de EMTRIVA®. La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de EMTRIVA® es limitada. En un estudio de farmacología clínica se administraron dosis únicas de emtricitabina de 1200 mg a 11 sujetos. No se informaron reacciones adversas graves.

Se desconocen los efectos de dosis más altas. Si hay una sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar signos de toxicidad, y se debe aplicar el tratamiento de sostén habitual, según sea necesario.

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un período de diálisis de tres horas, comenzando dentro de las 1,5 horas a partir de la administración de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la emtricitabina se puede eliminar por diálisis peritoneal.

*"Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

***Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".***

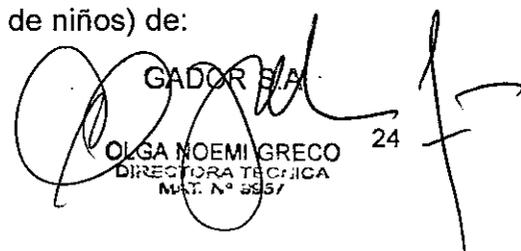
## 11 PRESENTACIÓN

### *Cápsulas*

Las cápsulas de gelatina dura de tamaño 1, con tapa azul y cuerpo blanco, contienen 200 mg de emtricitabina, llevan impresa la leyenda "200 mg" en negro en la tapa y "GILEAD" y el logotipo corporativo en negro en el cuerpo, y se presentan en frascos de unidad de uso (cerrados con sello de inducción a prueba de niños) de:

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.M.T. N° 5857

24

4079



- 30 cápsulas

**12 CONSERVACIÓN Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente de 15°C a 30°C.

AR-OCT14/EUA-NOV12

**“Este medicamento debe usarse exclusivamente bajo supervisión y prescripción médica, y no podrá repetirse sin una nueva receta”**

**“MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

EMTRIVA, TRUVADA y VIREAD son marcas comerciales o marcas registradas de Gilead Sciences, Inc., o de sus empresas vinculadas.

Producto importado de EE.UU. Elaborado en Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064-3500 EE. UU. para Gilead Sciences Inc, EE. UU.

Representado, Distribuido y Comercializado por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel.: 4858-9000

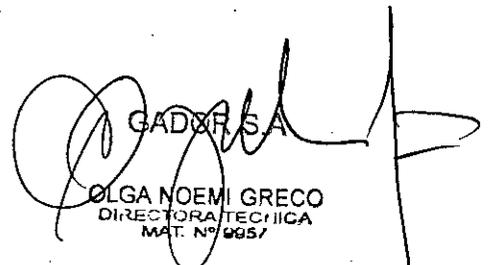
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.255.

Fecha de última revisión: \_\_\_/\_\_\_

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

ORIGINAL 4079



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### EMTRIVA® en cápsulas

Nombre genérico: emtricitabina

Lea todo este prospecto atentamente antes de comenzar su tratamiento con este medicamento.

*"Este medicamento le ha sido recetado para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas".*

- Conserve este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra pregunta o duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**
- Si considera que cualquiera de los efectos secundarios empeora o no se soluciona, o si nota cualquier efecto secundario que no está mencionado en este prospecto, infórmele a su médico.

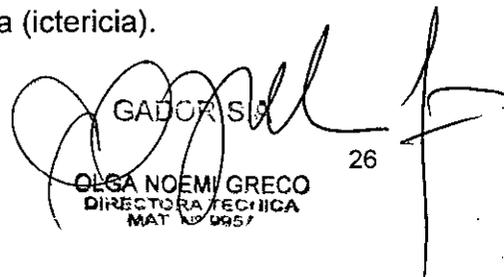
*"En el caso de que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de la ANMAT en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a "ANMAT responde" al 0800-333-1234".*

### ¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EMTRIVA®?

- Algunas personas que tomaron medicamentos como EMTRIVA® (un análogo de nucleósidos) sufrieron una enfermedad grave llamada acidosis láctica (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede ser una emergencia médica y puede ser necesario tratarla en el hospital. Llame inmediatamente a su médico si tiene los siguientes signos de acidosis láctica.
  - Se siente muy débil o cansado.
  - Tiene dolor muscular inusual (fuera de lo normal).
  - Tiene problemas para respirar.
  - Tiene dolor de estómago con náuseas y vómitos.
  - Siente frío, especialmente en los brazos y las piernas.
  - Se siente mareado o aturdido.
  - Tiene latidos rápidos o irregulares.
- Algunas personas que toman medicamentos como EMTRIVA® han presentado problemas hepáticos graves conocidos como hepatotoxicidad, con aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis). Llame inmediatamente a su médico si tiene los siguientes signos de problemas hepáticos.
  - La piel o la parte blanca de los ojos se pone amarilla (ictericia).

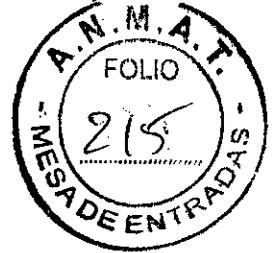
  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

26

4079



- La orina se torna oscura.
- La materia fecal (heces) se torna clara.
- No tiene ganas de comer durante varios días o más.
- Tiene malestar estomacal (náuseas).
- Tiene dolor en la parte baja del estómago (dolor abdominal).
- **Es posible que sea más propenso a presentar acidosis láctica o problemas hepáticos** si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (es obeso) o si toma medicamentos análogos de nucleósidos, como EMTRIVA<sup>®</sup>, desde hace mucho tiempo.
- **Si también está infectado por el virus de la hepatitis B (VHB), necesita un seguimiento médico riguroso durante varios meses después de interrumpir el tratamiento con EMTRIVA<sup>®</sup>.** El seguimiento consiste en exámenes médicos y análisis de sangre para controlar el VHB, el cual podría empeorar. **Los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B que toman EMTRIVA<sup>®</sup> y luego lo interrumpen, pueden tener un "rebrote" de la hepatitis. Un "rebrote" es cuando la enfermedad regresa repentinamente, de forma más agresiva que antes.**

#### ¿Qué es EMTRIVA<sup>®</sup>?

EMTRIVA<sup>®</sup> es un tipo de medicamento llamado inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa del VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana). EMTRIVA<sup>®</sup> se usa siempre con otros medicamentos contra el VIH-1 para el tratamiento de las personas con infección por el VIH-1. **EMTRIVA<sup>®</sup> es para adultos y niños, pero no se ha estudiado completamente en adultos mayores de 65 años.**

La infección por el VIH destruye los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, que son importantes para el sistema inmunitario. El sistema inmunitario ayuda a combatir las infecciones. Después de que se destruye un gran número de linfocitos T, se desarrolla el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

EMTRIVA<sup>®</sup> ayuda a bloquear la retrotranscriptasa del VIH-1, una sustancia química del organismo (enzima) necesaria para que el VIH-1 se multiplique. EMTRIVA<sup>®</sup> puede reducir la cantidad de VIH-1 en la sangre (carga viral). EMTRIVA<sup>®</sup> también puede ayudar a aumentar el número de linfocitos T llamados linfocitos CD4<sup>+</sup>. La disminución de la cantidad del VIH-1 en la sangre reduce la probabilidad de muerte o infecciones que se presentan cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).

**EMTRIVA<sup>®</sup> no cura la infección por el VIH-1 ni el SIDA.** Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo de EMTRIVA<sup>®</sup>. Las personas que toman EMTRIVA<sup>®</sup> pueden presentar, no obstante, infecciones oportunistas u otras enfermedades que se presentan con la infección por el VIH-1. Las infecciones oportunistas son infecciones que se desarrollan porque el sistema inmunitario se debilita. Algunas de estas infecciones son la neumonía, las infecciones por el virus del herpes y las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC). **Es muy importante que consulte periódicamente a su médico mientras toma EMTRIVA<sup>®</sup>.**

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

27



4079



### ¿Quiénes no deben tomar EMTRIVA®?

- No tome EMTRIVA® si es alérgico a EMTRIVA® o a cualquiera de sus componentes. El principio activo es emtricitabina. Consulte al final de este prospecto una lista completa de los componentes.
- No tome EMTRIVA® si ya está tomando una asociación en dosis fijas de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato (DF) y efavirenz; una asociación en dosis fijas de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir DF; o una asociación en dosis fijas de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF; una asociación en dosis fijas de emtricitabina y tenofovir DF; una asociación en dosis fijas de lamivudina/zidovudina, lamivudina; una asociación en dosis fijas de sulfato de abacavir y lamivudina; o una asociación en dosis fijas de sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina, ya que estos medicamentos contienen los mismos principios activos o principios activos similares.

### ¿Qué le debo informar a mi médico antes de tomar EMTRIVA®?

#### Informe a su médico:

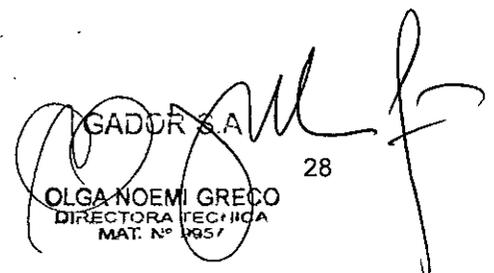
- **Si está embarazada o planea quedar embarazada.** No sabemos si EMTRIVA® puede dañar al feto. Usted y su médico deberán decidir si EMTRIVA® es adecuado para usted. Si toma EMTRIVA® mientras está embarazada, hable con su médico sobre cómo puede inscribirse en el registro de embarazos de mujeres tratadas con antivirales de EMTRIVA®.
- **Si está amamantando.** No debe amamantar a su bebé si es positiva para el VIH, ya que podría transmitirle el virus. Además, EMTRIVA® puede pasar a la leche materna, desconociéndose si puede dañar a su bebé. Si usted es una mujer que tiene o va a tener un bebé, hable con su médico sobre la mejor manera de alimentarlo.
- **Si tiene problemas renales.** Tal vez tenga que tomar EMTRIVA® con menor frecuencia.
- **Si tiene problemas hepáticos, entre ellos la infección por el virus de la hepatitis B.**
- **Informe a su médico sobre todas sus enfermedades.**
- **Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, como los medicamentos de venta con receta y de venta libre, y los suplementos dietéticos.** Lleve una lista completa de todos los medicamentos que toma. Haga una lista nueva cuando se agreguen o se interrumpan medicamentos. Entregue una copia de esta lista a todos sus médicos y a su farmacéutico cada vez que los consulte o que le preparen una receta.

### ¿Cómo debo tomar EMTRIVA®?

- Tome EMTRIVA® por vía oral, exactamente de la manera en que su médico le ha indicado. Siga las instrucciones de su médico, exactamente del modo como están escritas en el prospecto.

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 1957

28

4079



- Posología en adultos: La dosis habitual de EMTRIVA® es de una cápsula una vez al día.
- Posología en los niños: El médico del niño calculará la dosis correcta de EMTRIVA®, según el peso del niño.
- EMTRIVA® se usa siempre con otros medicamentos contra el VIH-1.
- EMTRIVA® se puede tomar con o sin alimentos. Estos no afectan la acción de EMTRIVA®.
- Si se olvida de tomar EMTRIVA®, tómelo apenas lo recuerde ese mismo día. No tome más de una dosis de EMTRIVA® en un día. No tome dos dosis al mismo tiempo. Llame a su médico o a su farmacéutico si no está seguro de lo que debe hacer. **Es importante que no olvide tomar ninguna dosis de EMTRIVA® ni de otros medicamentos contra el VIH-1.**
- Cuando sus cápsulas de EMTRIVA® estén por terminar, pida más a su médico o farmacéutico. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento, incluso por poco tiempo. El virus puede desarrollar resistencia a EMTRIVA® y volverse más difícil de tratar.
- Debe permanecer bajo cuidado del médico mientras esté tomando EMTRIVA®. No cambie ni interrumpa el tratamiento sin antes hablar con su médico.
- Si toma una dosis excesiva de EMTRIVA®, llame inmediatamente al centro de toxicología o de urgencias más cercano.

*"Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.*

*Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.*

*Optativamente otros centros de toxicología".*

### ¿Qué debo evitar mientras tomo EMTRIVA®?

Evite hacer cosas que puedan propagar la infección por el VIH-1.

- **No comparta agujas ni otros elementos para aplicar inyecciones.**
- **No comparta elementos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes u hojas de afeitarse.**
- **No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección.** Practique siempre sexo seguro, usando un preservativo de látex o poliuretano, u otra barrera, para disminuir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
- **No amamante.** EMTRIVA® puede pasar al bebé a través de la leche materna. Además, las madres con VIH-1 no deben amamantar, ya que el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO 29  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

4079



### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EMTRIVA®?

EMTRIVA® puede ocasionar los siguientes efectos secundarios graves (consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EMTRIVA®?"):

- **Acidosis láctica** (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede ser una emergencia médica y puede ser necesario tratarla en el hospital. **Llame inmediatamente a su médico si tiene signos de acidosis láctica.** (Consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EMTRIVA®?").
- **Problemas hepáticos graves (hepatotoxicidad)**, con agrandamiento del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis). Llame inmediatamente a su médico si tiene algún signo de problemas hepáticos. (Consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre EMTRIVA®?").
- **"Rebrotos" de la infección por el virus de la hepatitis B**, en los que la enfermedad regresa repentinamente de forma más agresiva que antes, pueden ocurrir si deja de tomar EMTRIVA®. EMTRIVA® no está aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB).

Otros efectos secundarios con EMTRIVA® cuando se utiliza con otros medicamentos contra el VIH-1 son los siguientes:

- Se han observado cambios en la grasa corporal en algunos pacientes que toman EMTRIVA® y otros medicamentos contra el VIH-1. Estos cambios pueden consistir en una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), los pechos y alrededor de la parte principal del cuerpo (el tronco). También puede presentar pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. Actualmente se desconocen la causa y los efectos a largo plazo sobre la salud de estos trastornos.

Los efectos secundarios más frecuentes de EMTRIVA® cuando se usan con otros medicamentos contra el VIH-1 son dolor de cabeza, diarrea y náuseas. Otros efectos secundarios son reacción alérgica, mareos, problemas del sueño, sueños anormales, vómitos, indigestión, dolor en el estómago, dolor, debilidad y erupción cutánea. También puede presentarse alteración del color de la piel con la administración de EMTRIVA®.

Se han presentado otros efectos secundarios en los pacientes que toman EMTRIVA®. Sin embargo, es posible que estos efectos secundarios hayan sido provocados por otros medicamentos que los pacientes toman o por la propia infección por el VIH-1. Algunos de estos efectos secundarios pueden ser graves.

Esta lista de efectos secundarios no es completa. Si tiene preguntas sobre los efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico. Debe informar de inmediato a su médico si presenta síntomas nuevos o continuos. Su médico podrá ayudarle a controlar estos efectos secundarios.

GADOP S.A.  
GUSTAVO A. COSTA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO 30  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 3957



4079



### Comunicación de efectos no deseados

*Si experimenta algún efecto no deseado, consulte a su médico, aun cuando dichos efectos no se encuentren mencionados en este prospecto. También puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., teléfono +54 (11) 4858-9000 o farmacovigilancia@gador.com.ar.*

*"En el caso de que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de la ANMAT en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a "ANMAT responde" al 0800-333-1234".*

Al informar efectos no deseados puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### Conservación de EMTRIVA®

- Mantenga EMTRIVA® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.
- Conserve las cápsulas de EMTRIVA® a una temperatura de 15 °C a 30 °C.
- No conserve su medicamento en lugares demasiados fríos o calientes.
- No conserve medicamentos vencidos o que ya no usa. Si desecha los medicamentos, asegúrese de que los niños no los encuentren.

### Información general acerca de EMTRIVA®:

Los medicamentos a veces se recetan para enfermedades que no se mencionan en los prospectos. No use EMTRIVA® para otra enfermedad para la cual no fue recetado. No dé EMTRIVA® a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría perjudicarlas.

Este prospecto resume la información más importante acerca de EMTRIVA®. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información acerca de EMTRIVA® dirigida a los profesionales de la salud.

### ¿Cuáles son los componentes de EMTRIVA®?

**Principio activo:** emtricitabina.

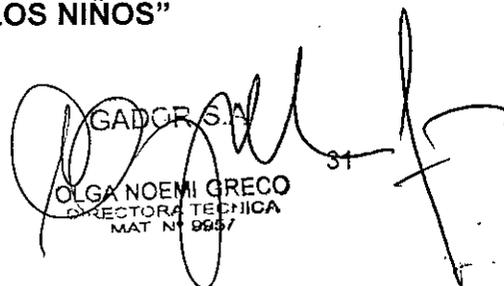
**Excipientes de EMTRIVA® en cápsulas:** crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, dióxido de titanio, gelatina, FD&C azul N° 2.

*"Este medicamento debe usarse exclusivamente bajo supervisión y prescripción médica, y no podrá repetirse sin una nueva receta".*

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9947

4079



AR-OCT14/EUA-NOV12

EMTRIVA, TRUVADA y VIREAD son marcas comerciales o marcas registradas de Gilead Sciences, Inc., o de sus empresas vinculadas.

Producto importado de EE.UU. Elaborado en Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064-3500 EE. UU. para Gilead Sciences Inc, EE. UU.

Representado, Distribuido y Comercializado por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel.: 4858-9000

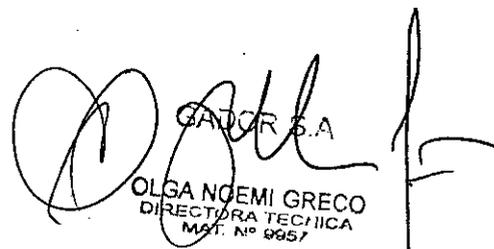
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.255.

Fecha de última revisión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

